

Univ. Exch

THESES

NOV - 6 1933

Duplicate

Würzburg 1931

Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg
(Vorstand: Prof. Dr. med. et phil. F. Flury.)

Beitrag zur Wirkung der Ester (Aethylacetat).

INAUGURAL-DISSERTATION

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayer. Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Ewald Boeltzig

Skassa (Sachsen)

Würzburg 1931

Werkbund-Druckerei Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät Würzburg.

gilt
American Museum of
Natural History
10-24-33

Referent:

Prof. Dr. med. et phil. F. Flury.

*Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Beitrag zur Wirkung der Ester.

(Aethylacetat).

In den letzten Jahren hat die Verwendung der Lösungsmittel für technische Zwecke in der Industrie eine ungeheure Ausdehnung erfahren. Bis zum Kriege waren es verhältnismäßig wenig Typen, die in größeren Mengen als Lösungsmittel gebraucht wurden: hauptsächlich Benzin und Benzol, für Lacke, Aether, Alkohol, Aceton und Amylacetat. In der Nachkriegszeit kam eine außerordentlich große Menge neuer Lösungsmittel auf den Markt, die zum Teil die alten aus den verschiedensten Gründen ersetzen sollten.

Andererseits bestand wegen der Entwicklung mancher Industrien das Bedürfnis nach Mengen brauchbarer Lösungsmittel, wobei natürlich auch ihre Billigkeit eine ausschlaggebende Rolle spielte. Eine besondere Bedeutung haben in den letzten Jahren in diesem Zusammenhang auch die Ester der Essigsäure bekommen. Es ist hier vor allem die Filmindustrie, die infolge ihres rapiden Anwachsens nach dem Kriege Lösungsmittel für die Filmgrundstoffe Nitrozellulose und Acetzellulose in immer umfangreicherem Ansteigen brauchte und sich vorwiegend auf die Ester eingestellt hat. Eine ausgedehnte Anwendung finden aber auch die Ester in der Industrie der Lacke als Lösungsmittel für Harze, Wachse, Öle usw. Außer dem früher vorwiegend verwendeten Amylacetat werden heute auch Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Buthyl- und Benzylacetat in umfangreicherem Maße gebraucht und haben das Amylacetat etwas in den Hintergrund gedrängt. Mit der Verwendung dieser Lösungsmittel in großem Maßstab und ihrer zum Teil überstürzten Einführung in die verschiedensten Industrien haben sich beträchtliche Gefahrenmomente für die Arbeiter ergeben, die mit diesen Lösungsmitteln umzugehen haben. Der Arbeiter ist vielfach geneigt, die Stoffe auf Grund ihres nicht unangenehmen, zum Teil erfrischenden Fruchtgeruches als harmlos anzusehen. Bei dem Amylacetat, bei dem die meisten Erfahrungen vorliegen, hat sich gezeigt, daß die Einatmung auch geringerer Mengen zu erheblichen Gesundheitsstörungen führen können. Es wurde in vielen Fällen starke Müdigkeit, Abspannungsgefühl, Ohrensausen, Appetitlosigkeit, Magenstörungen, Kratzen im Hals, Hustenreiz, Kopfschmerzen, leichte Benommenheit, Schwindelgefühl, Hitze im Kopf, Herzklopfen, Analgesie und vasomotorische Störungen bei den Arbeitern beobachtet.¹⁾ Zum

1) Hbd. d. soz. Hygiene und Gesundheitsfürsorge, 2. Bd. (Gewerbehygiene und Gewerbeerkrankungen), Gottst.-Schloßm.-Teleky. Lewin, Toxikologie S. 398, Starkenstein, Toxikologie S. 299.

Teil wegen dieser unangenehmen Vergiftungserscheinungen hat man die oben erwähnten Esterersatzmittel eingeführt. Ob aber diese anderen Acetate wesentlich weniger giftig als das Amylacetat sind, steht noch dahin und soll erst untersucht werden. Über die Pharmakologie der Ester ist schon mehrfach gearbeitet worden. Von Overton²⁾ wurde in vieljährigen Untersuchungen festgestellt, daß beim Frosch bei einer Temperatur von 16° C. ungefähr die Hälfte der percutan oder subcutan eingeführten Menge der Essigsäureester innerhalb einer halben Stunde hydrolysiert wird und innerhalb 3—4 Stunden praktisch die gesamte Menge. Die Hydrolyse der Ester im Körper wird durch bestimmte Fermente beschleunigt, man nennt diesen Vorgang Esterase. Es kann nun hierbei je nach den Versuchsbedingungen und der Natur des betreffenden Esters zunächst eine rein narkotische Wirkung, darauf eine kombinierte Narkosewirkung und Säurewirkung erzielt werden. Ähnlich verhalten sich alle Ester der Essig- und Oxalsäurereihe, soweit sie eine genügende Wasserlöslichkeit besitzen. Mit Hilfe der verschiedenen Ester kann nun eine Azidose von beliebiger Intensität und mit beliebiger Geschwindigkeit erzeugt werden, z. B. eine Azidose, die innerhalb weniger Minuten oder erst nach Tagen oder Wochen zum Tode führt. — Nach Schmiedeberg³⁾ hängt die Wirkung des ganzen Moleküls der Ester, die aus zwei Atomgruppen durch Vermittlung des Sauerstoffs zusammengesetzt sind, von der Natur und Beschaffenheit der beiden Komponenten ab, indem jeder der letzteren dabei eine selbständige Rolle spielt. Bestehen diese beiden Teile aus gleichartigen oder gleichwertigen Kohlenwasserstoffen, wie es in den einfachen Estern der Fall ist, so ist die Wirkung der ganzen Verbindung eine einheitliche, und letztere gehört pharmakologisch zu den typischen Gliedern der Alkoholgruppe. Ihnen schließen sich solche Ester an, in denen die Säuren an sich, d. h. im neutralisierten Zustande (besonders als Natriumsalze) keinerlei spezifische Wirkung haben. Die Essigsäureester sind daher ebenfalls zur Alkoholgruppe zu rechnen.

In der vorliegenden Arbeit habe ich nun auf Anregung des Herrn Professor Flury unter diesem Gesichtspunkt das Äthylacetat untersucht.

Das Äthylacetat $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$, im D.A.B. als Äther aceticus bezeichnet, ist eine wasserfreie, farblose, neutrale Verbindung, die mit Wasser im Verhältnis 7,8 : 100 mischbar ist und eigen-

2) E. Overton, Lund. Über den Mechanismus der Aufnahme und über das Verhalten der Ester im Organismus. Skand. Archiv für Physiologie, Bd. 46, S. 333.

3) Archiv f. exper. Pathologie und Pharmakologie, Bd. 20, S. 205.

tümlich angenehm erfrischend riecht. Es siedet bei 74—77° C, hat ein spezifisches Gewicht $D = \frac{20^0}{4^0} = 0,900$. Es ist erheblich flüchtiger als Wasser, bei 20° C hat es einen Dampfdruck von 72,8 mm Quecksilber, d. h. es können bei 20° C 350 mg in den Liter verdampfen. Hieraus ersieht man, daß der Ester sehr flüchtig ist, allein schon aus dieser Tatsache sind die Möglichkeiten zur Aufnahme durch Einatmung besonders gegeben. — In der Natur finden wir diesen Ester und seine Homologen in kleinen Mengen in vielen Früchten. Nach Windisch bildet der „Essigäther“ mit einigen anderen Estern einen wesentlichen Bestandteil der Bouquetsubstanzen des Kognak, Rum und Arrak. Auch künstlich hergestellt wird er zu solchen Zwecken verwendet, zur Herstellung von Brausemischungen, Konfitüren, als Geruchssubstanz, als Zusatz von Fruchtessenzen, Konfitüren, als Geruchssubstanz speziell für gefärbte Naschartikel und seines angenehmen erfrischenden Geruchs wegen auch zu Parfümeriezwecke. In größeren Mengen wird er auch zur Herstellung des Acetessigesters, der Vorstufe des Antipyrins verbraucht. — Wie bereits erwähnt, findet das Äthylacetat zusammen neben einigen anderen Estern in erheblicheren Mengen Verwendung als ausgezeichnetes Lösungsmittel für organische Substanzen, in ihm werden deshalb heute besonders Nitrocellulose, Zelluloid, Fette, Öle und Wachse gelöst. In der Zelluloidwarenindustrie wird das Äthylacetat wegen dieser Fähigkeit besonders gern auch zum Kleben und Kitten verwendet. Es besitzt bei dieser Verarbeitung den Vorzug, daß die geklebten Stellen nach dem Trocknen keinen weißen Ausschlag zeigen, wie dies bei der Verwendung von Aceton und Acetonersatzprodukten der Fall ist. Diese Eigenschaft macht den Ester auch für die Lackindustrie ganz besonders wertvoll. Derartige Lacke kommen als Zapon-, Viktoria-lack, Krystalline, Braseline und anderen Phantasienamen auf den Markt. — Früher benutzte man das Äthylacetat als Gelatinierungsmittel für Schießbaumwolle. — Besonders interessant ist, daß man diesen Ester als Ersatzmittel für Äthyläther zur Inhalationsnarkose zu verwenden suchte, er erwies sich aber als zu wenig narkotisch wirkend, seine schlafmachende, lähmende Wirkung soll weit schwächer sein als die des gewöhnlichen Äthers. Auch scheint eine spezifische schädliche Wirkung auf das Lungengewebe ihn für diese Zwecke unbrauchbar zu machen, (siehe Krautwig⁴⁾). Diesem wird aber von Vogel⁵⁾ widersprochen. Erwähnt sei die brauchbare arzneiliche Verwendung

4) Versuche über die Wirkung des Essigäthers. Diss. Bonn 1893 und Zentralblatt der klin. Medizin 1893, S. 17.

5) Über die Wirkung einiger Säureäther. Diss. Bonn 1897.

als Riechmittel bei Ohnmachten, Hustenreiz und Erbrechen. So gibt z. B. Thoms⁶⁾ an, daß es bei den oben genannten, sowie bei hysterischen und hypochondrischen Zuständen innerlich zu 10 bis 30 Tropfen verwendet wird. Marfori-Bachem⁷⁾ geben Ähnliches an, sie verabreichen es innerlich zu 5 bis 10 Tropfen bei Gastralgie, Erbrechen und nervösen hysterischen Störungen. Äußerlich (selten) zu Einreibungen bei Muskelrheumatismus und Kontusionen. Starkenstein⁸⁾ empfiehlt den Äther aceticus als reflektorisch wirkendes Mittel zur Therapie des Kollapses (centrale Vasomotorenlähmung), es wirke erregend auf die Gehirnarterien, Atmung, Blutdruck usw. — Bei der Prüfung von atmungserregenden Mitteln fand Meißner⁹⁾, daß durch Essigäther am Kaninchen Atemfrequenz und -volumen nur wenig gesteigert werden. Nach Versuchen von Bijlsma¹⁰⁾ werden 4 ccm Äthylacetat pro Kilo Tier per Os vom Hund vertragen, bei 10 ccm tritt Speichelfluß, Schläfrigkeit, gestörte Koordination der Bewegung und schließlich der Tod ein. Auch scheint nach Bijlsma durch Äthylacetat und überhaupt durch diese Estergruppe die Tätigkeit der Schilddrüse gehemmt zu werden.

Vorversuche mit weißen Mäusen.

Methodik.

Als Versuchsraum diente eine mit eingeschliffenem Stopfen verschließbare Glasflasche von 21,6 Liter Inhalt. In diese Flasche wurden die Versuchstiere und zwar für jeden Versuch bis zu 4 Mäusen eingesetzt.

Die Estermenge wurde nun mit einer Pipette auf bereits in der Flasche befindliches Filtrierpapier getropft und dann das Papier mit dem Stopfen festgeklemmt. Von dem Filtrierpapier dunstete der Ester immer in wenigen Sekunden ab. Die Flasche wurde während der Einwirkung des Stoffes öfter gerollt, um die Tiere zu Bewegungen zu zwingen, die Taumeln und leichte Benommenheit leichter feststellen ließen. — Bei dieser Art der Versuchsanordnung war es nicht möglich, die verschiedenen Stadien der Narkose: Liegenbleiben bzw. Unfähigkeit der Fortbewegung, leichte und schwere Narkose voneinander trennen zu

6) Thoms, pharmazeutische und medizinische Chemie, S. 400.

7) Marfori-Bachem, Lehrbuch der klin. Pharmakologie, S. 278.

8) Starkenstein, Toxikologie, S. 33.

9) Meißner, Über atmungserregende Mittel, Zeitschrift für die ges. experim. Medizin. Bd. 31, S. 171.

10) Bijlsma, Geruchs- und Geschmackstoffe in Nähr- und Genußmitteln, Berichte üb. die staatliche Gesundheitspflege S. 696—746, 747—753, 754—771. (1924).

können, es wurde daher lediglich die Zeit für Taumeln und Seitenlage mit Reflexlosigkeit (tiefe Narkose) möglichst genau festgestellt. — Die Prüfung auf Reflexe konnte natürlich immer erst nach Öffnen der Versuchsflasche vorgenommen werden, sie bestand in Kneifen des Schwanzes und der Beine, außerdem wurde der Cornealreflex geprüft. Es zeigte sich nun, daß bei einer bestimmten Art der Seitenlage Reflexlosigkeit vorlag. Bei einiger Übung konnte also auch ohne Öffnen der Versuchsflasche der zeitliche Eintritt der vermutlichen Reflexlosigkeit einigermaßen genau festgestellt werden.

Sämtliche Versuche mit weißen Mäusen sind in folgender Tabelle zusammengestellt, sie wurden alle bei 20° C ausgeführt.

Tabelle 1.

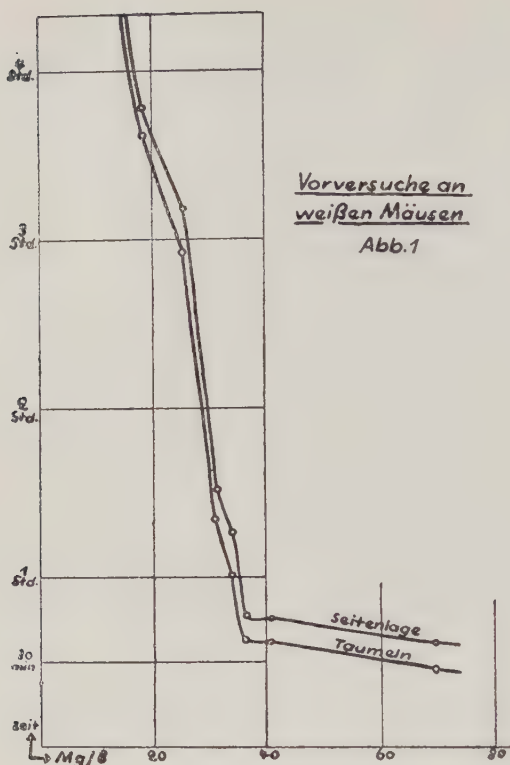
Versuche an Mäusen.

Vers. Nr.	Tier-Gew.	Angew. Menge		Ein-wkg.-Zeit	Verhalten in V.-R.		Nachwirkungen u. Sektionsbef.
		mg/1	Vol. %		Taum nach	tf. Nark. nach	
1a	20,8	7,3	0,2	17 Std.	—	—	sofort gut erholt.
b	17,4						leicht benommen.
c	17,4						benommen, in wenig Min. erholt
d	17,0						leicht benommen.
2a	16,4	18,3	0,5	4 Std.	3 h 50'	3 h 58'	Reflexe n. 5 Min.
b	17,4				—	—	etwas benommen, erholt sich.
c	15,0				2 h 57'	3 h 11'	Reflexe n. 30 Min.
d	16,2				3 h 26'	3 h 37'	Reflexe nach 5 Min.
3a	17,4	25,6	0,7	3 h 40'	3 h 5'	3 h 20'	Reflexen n. 6 Min., n. 2 Tg. guterholt.
b	16,6				3 h 4'	3 h 25'	Reflexen n. 4 Min., n. 1 Tg. guterholt.
c	16,7				2 h 58'	3 h 15'	Reflexe n. 14 Min., n. 3 Tg. erholt.
d	16,5				2 h 32'	2 h 51'	Reflexe n. 20 Min., n. 2 Tg. erholt.
4a	15,2	31,1	0,85	1 h 43'	1 h 20'	1 h 28'	Refl. n. 3 Min., u. 3 Std. † Sekt. Lungenödem, syst. Herzst.
b	15,3				1 h 12'	1 h 21'	† n. 1 Min., Sekt.-Bef.: syst. Herzstillst., stark. Lgnödem.
c	14,0				1 h 31'	1 h 43'	Reflexe n. 3 Min., n. 2 Tg. erholt.
5a	17,5	34,0	0,93	1 h 30'	1 h 7'	1 h 14'	Reflexe n. 13 Min., n. 2 Tg. erholt
b	16,5				50'	1 h 28'	Reflex. n. 5 Min., a. nächst. Tg. erholt
c	17,0				55'	1 h 8'	† im Vers. n. 1 Std. 20 Min., Sekt. Lgnödem, bde. Hzventr. gef.
d	15,5				1 h 10'	1 h 17'	Reflexe n. 10 Min., n. 2 Tg. erholt.
6a	20,5	36,6	1,0	1 h 2'	41'	56'	† n. 2 Min., Sekt. wenig Ödem.
b	18,4				36'	42'	Refl. n. 2 Std., † n. 1 Tag, Sektionsbefund: Lungenödem.
c	19,2				41'	48'	Reflexe n. 3 Std., n. 5 Tg. erholt.
d	16,6				34'	41'	† im Vers. n. 55 Min. Sekt.-Bef.: starkes Lungenödem, syst. Hzstill.
7a	13,5	41,1	1,12	49'	4 h 2'	49'	Reflex. n. 3 Min., a. nächst. Tg. erholt.
b	12,5				35'	44'	† im Vers. n. 46 Min. Sekt.-Bef.: wenig Lungenödem, syst. Stillst.
c	12,0				39'	47'	Refl. nach 10 Min., † n. 1 Tag, Bronchien stark gerötet.
d	13,5				35'	43'	† im Vers. n. 48 Min., Sekt.-Bef.: wenig Ödem, syst. Hzstillst.
8a	—	70,0	2,0	41'	25'	35'	nach 2 Min. †, Sektionsbefund: starkes Lungenödem.
b	—				30'	39'	Reflex. n. 2 Min., a. nächst. Tg. erholt

Besprechung der Versuche mit weißen Mäusen.

Im Versuchsraum verhielten sich die Tiere im allgemeinen gleichartig. Sofort nach Verdunstung des Esters putzten sich auch bei den niedrigsten Konzentration die Mäuse und es zeigte sich deutlicher Augenreiz. Nach wenigen Minuten wurde die Atmung bei allen Konzentrationen dyspnoisch (Inspirationskrämpfe), Würgen trat ein und die Atemfrequenz wurde herabgesetzt. Diese Symptome zeigten sich mehr oder weniger bei allen Versuchen. Nach einiger Zeit machten die Tiere einen benommenen Eindruck und ihre Bewegungen wurden schwankend (in der Tabelle mit Taumeln bezeichnet). Dieser Zustand ging dann allmählich in Seitenlage und schließlich in Reflexlosigkeit über, wobei sich natürlich alle Zwischenstadien (Umfallen und Wiederaufstehen usw.) zeigten. Hierbei waren die Ohren und Extremitäten meistens stark anämisch. Weiterhin fiel bei einer ganzen Reihe von Tieren auf, daß sich gegen Ende der Begasung die Hornhaut stark trübte. Dies dürfte wohl mit Sicherheit eine Essigsäurewirkung sein. — Von einer Konzentration von 0,85 Vol. % ab starb der größte Teil der Tiere, teils während der Estereinwirkung, teils einige Zeit nach der Herausnahme aus dem Versuchsraum. Exakte Beziehungen zwischen Konzentration, Zeit und Tod ergaben sich aber nicht. Bei allen toten Tieren fand sich mit einer Ausnahme bei der Sektion mehr oder weniger starkes Lungenödem. Bei den anderen Tieren traten nach Herausnahme aus dem Versuchsraum innerhalb einer halben Stunde die Reflexe wieder auf und sie erholten sich in 1 bis 3 Tagen.

Das Ergebnis wird graphisch zur Darstellung gebracht (siehe graph. Darstellung Nr. 1), auf der Abszisse ist die Konzentration in mg/l, auf der Ordinate die Zeit aufgetragen. Es sind zwei Kurven eingezeichnet, die die zeitliche Abhängigkeit des Taumels bzw. der tiefen Narkose von der Konzentration angeben. Und zwar sind aus jedem einzelnen Versuch die Mittelwerte eingetragen. Die beiden Kurven laufen einigermaßen parallel. Es ist anzunehmen, daß bei Versuchen mit größerem Tiermaterial die Kurven etwas ausgeglichener würden als sie zur Zeit dargestellt werden müssen. Die Kurven zeigen einen ziemlich scharfen Knickpunkt bei einer Konzentration von ca. 35 mg/l = 0,98 Vol. %.



Versuche mit Katzen.

Methodik.

Im Gegensatz zu den Mäuseversuchen, wobei die Tiere einem „ruhenden“ Gasmisch ausgesetzt waren, wurden die Katzenversuche in einer Versuchsanordnung vorgenommen, bei der sich die Tiere in einem strömenden Äthylacetatluftgemisch von constanter Zusammensetzung befanden. Als Versuchsraum diente ein viereckiger Glaskasten von 100 Liter Inhalt. An dem Glaskasten befanden sich Öffnungen zum Ein- und Abströmen der Gase und weiterhin eine Öffnung, durch die hindurch mit Hilfe eines gebogenen Eisendrahtes die Prüfung auf Reflexe während der Durchströmung vorgenommen werden konnte. Für gleichmäßige Verteilung des Gasmisch im Versuchsraum sorgte ein elektrisch betriebener Propeller. An der Decke befand sich eine Vorrichtung zum schnellen Einschleusen der Tiere. Die jeweils gewünschte Konzentration wurde dadurch

hergestellt, daß ein Luftstrom durch eine mit Äthylacetat beschickte Woulfe'sche Flasche hindurchging, sich mit dem Stoff sättigte und dann gegebenenfalls durch einen zweiten Luftstrom in bestimmten Verhältnissen verdünnt wurde. Beide Luftströme mischten sich in einer für diese Zwecke besonders konstruierten Mischkugel und traten dann in den Versuchsraum ein. Die Luftströme wurden durch Kompressoren erzeugt. Die Luft, die durch die Woulfe'sche Flasche hindurchging, war staubfrei und trocken. Die Strömungsgeschwindigkeiten wurden durch geaichte Rotameter angezeigt und durch entsprechende Vorrichtung konstant gehalten. Aus dem durch Wägung festgestellten Verbrauch an Äthylacetat und dem gemessenen Luftverbrauch berechnet sich die Konzentration. In der Stunde durchströmten den Versuchsraum je nach der Dosierung 600 bis 1100 Liter. Jeweils 20 bis 30 Minuten vor Einsetzen der Tiere wurde mit der Durchströmung begonnen, damit diese gleich dem gewünschten Gasgemisch ausgesetzt waren.

Alle Versuche wurden bei einer durchschnittlichen Außentemperatur von 20° Celsius vorgenommen. Für die Strömungsversuche wurde das käufliche Äthylacetat DAB 6 nochmals durch Schütteln mit Natriumcarbonat gereinigt, getrocknet und destilliert. Zur Verwendung kam eine Fraktion von den Siedepunkten 75° bis 77° Celsius.

Die Katzenversuche sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

T

Versuche an Katzen.

Vrs. Nr.	Tier Gew.	Angw. Menge		Einw. Zeit	Verhalten im Versuchsraum			Nachwirkungen u. Sektionsbefunde
		mg/l	Vol %		Tmln. nach	tf. Nk. nach	Erscheinungen und Sektionsbefunde	
1a	3,7	33,6	0,92	7h 20'	—	—	Starker Speichelfluß Augenreiz, Dyspnoe, A. F. ¹⁾ n 1h 120/M n. 2h -51/M., n. 3h -27 M., n. 7h -28/M.	nach wenigen Minuten gut erholt.
b	3,1				—	—	Kein Speichelfluß, Atmg. unregelmäßig, A. F. konstant.	wenig benommen, nach 1 Tag erholt.
2a	2,4	35,2	0,96	5h	—	—	Wenig Spchfl., n. 3 Min. kein Spchfl. A. F. konst. ca 24/Min.	leicht benommen, n. 1 Tag erholt.
b					—	—	st. Spchl. u. Dyspnoe, A. F. n. 15'—130/Min. n. 1h—82/M., n. 4h—46/Min., n. 5h—22/ Min. speichelt dauernd.	nicht benommen, frißt 2 Tage nicht, n. 3 Tgn. erholt.
3a	2,3	43,4	1,18	3h	3h	—	Wenig Speichelfluß, A. F. konstant, ca. 22/Minuten.	leicht benommen, frißt 3 Tge. nicht, n. 4 Tagen erholt.
b	2,3			1h 47'	1h 30'	1h 45'	stk. Spchfl u. Dyspnoe A. F n. 5'—185/Min., n. 1h—40/Min., n. 1h 30' -27/Min., n. 1h—45' motorische Unruhe.	n. 8 Min. Hautreflexeintr. n. 10' Cornealrefl. n. 4 Tagen erholt.
4a	2,0	44,4	1,21	58'	49'	57'	stk. Spchfl. u. Dyspnoe A. F. n. 10' 112/Min., n. 20'—48/M., n. 30'—22/Min speichelt dauernd.	n. 6' Hautrefl. ausl. n. 18' Cornealrefl. n. 3 Tagen erholt.
b	1,9			1h 10'	—	—	speichelt wenig n. 15' nicht mehr. A. F. konstant, ca. 27/Min.	frißt 2 Tage nicht, n. 3 Tagen erholt.
5a	3,4	49,7	1,36	60'	60'	—	wenig Speichelfluß, A. F. zieml. konstant.	n. 5' taumelt nicht mehr. n. 1 Tag erholt.
b	2,2				38'	50'	stk. Speichelfluß und Dyspnoe, n. 55 Min. Nystagmus.	† n. 5 Min. Sektbf.: syst. Herzstillst. Lgn-gew. 16g kg. Bronchitis.

¹⁾ A. F. = Atemfrequenz.

(Tabelle 2, 1. Fortsetzung).

Vrs. Nr.	Tier Gew.	Angw. Menge		Einwkl. Zeit.	Verhalten im Versuchsraum			Nachwirkungen u. Sektionsbefund
		mg/l	Vol. ‰		Tmln. nach	tf. Nk. nach	Erscheinungen und Sektionsbefunde.	
6a	1,7	51,6	1,41	1h 42'	—	—	wenig Speichelfluß, n. 18 Min. Nausea.	wenig benommen, n. 1 Tag erholt.
b	3,3			1h 42'	30'	45'	starker Speichelfluß u. Dyspnoe, n. 57 Min. † Sekt.: Lnggew 11g/kg, Bronchitis	
7a	2,3	60,5	1,65	43'	28'	40'	starker Speichelfl. Dyspnoe, Atemfrequenz n. 10'-88/M., n. 20'-32/M., speichelt dauernd.	n. 3 Min. Hautrefl. n. 20 Min. Cornealrefl. n. 4 Tagen erholt.
b	2,5			60'	44'	58'	speichelt wenig, n. 5' nicht mehr A. F. ziemlich konstant und nicht erhöht.	† n. 8', Sekt: Lnggew. 12,7 g/kg, einige Hämorrhagien, wenig Ödem, Bronchitis.
8a	2,6	75,6	2,06	40'	25'	40'	stk Speichelfluß u. Dyspnoe, A. F., nach 10'-122/M., n. 25'-44/M., n. 30'-23 M., speichelt andauernd.	n. 8' Hautrefl. auslös. n. 13' Cornealrefl. n. 3 Tg. erholt.
b	2,5			45'	23'	45'	speichelt wenig, nach einigen Min. nicht mehr. A. F. zieml konstant, ca. 22/Min.	† n. 6', Sektionsbef.: Lnggew. 9,5 g/kg, einige Hämorrhagien, Bronchitis
9a	3,5	103,8	2,83	23'	16'	21'	starker Speichelfluß, A. F. n. 16'-72/Min., n. 22'-23/Min., speichelt dauernd stark.	n. 4' Hautrefl. ausl. n. 10' Cornealrefl. n. 12' läuft wieder, n. 1 Tag erholt.
b	3,5				15'	23'	wenig Speichelfluß, speichelt nach einigen Min. nicht mehr. Atmung unregelmäßig, A. F. ziemlich konstant.	n. 3' Hautrefl. ausl. n. 5' Cornealrefl. n. 7' läuft wieder, am nächsten Tag gut erholt.

(Tabelle 2, 2. Fortsetzung).

Vers. Nr.	Tier Gew.	Angew. Menge		Einwk. Zeit.	Verhalten im Versuchsraum			Nachwirkungen u. Sektionsbefund
		mg/l	Vol. ‰		Tmln. nach	tf. Nk. nach	Erscheinungen und Sektionsbefunde.	
10a	2,5	112,2	3,07	25'	13'	23'	speichelt wenig, n 16' Orthopnoe, und motorische Unruhe.	n 5' Haut u. Cornealrefl. ausl., läuft n. 15', n. 2 Tagen erholt.
b	2,3				12'	20'	sehr starker Speichelfluß u. Dyspnoe, Nasen- u. Tränensekretion, uriniert, n. 12', A. F. n. 10'-98/Min., nach 20'-36/Min.	n. 5' Hautrefl. ausl., n. 12' Cornealrefl., n. 20' läuft wieder, n. 1 Tag erholt.
11a	3,9	158,2	4,32	20'	6'	16'	starker Speichelfluß u. Dyspnoe, Augen- und Nasensekretion, n 12' Orthopnoe, Atmung unregelmäßig.	n. 20' Hautrefl. ausl. n. 22' Cornealrefl. n. 1 Tg. †. Sektbef.: Lgngew. 13,7g/kg, etw. Ödem Bronchopneumonie wie Hydropericard, syst. Herzstillst.
b	3,6				5'	14'	wenig Speichelfluß. Dyspnoe. mot. Unruhe, bei Herausnahme †.	Wiederbelebungsvers. ergebnislos. Sektbef.: Lgngew 11,8g/kg Bronchitis. Gehirn o. B.

Besprechung der Katzenversuche.

Die bei den Versuchen beobachteten Symptome waren im allgemeinen: Augenreiz, Speichelfluß, Dyspnoe, Taumeln und tiefe Narkose. Es zeigten sich aber zum Teil auch in einem und demselben Versuch diese Symptome oft nach Art, Stärke und zeitlichem Ablauf sehr verschieden. So war es zum Beispiel auffällig, daß eine Reihe von Versuchstieren weniger speichelte, die narkotischen Erscheinungen später zeigte bei im allgemeinen wenig verändertem Atemtypus und dann oft bei der Herausnahme aus dem Versuchsraum starb (siehe Versuch 7 und 8). Während bei den anderen Tieren Speichelfluß und Dyspnoe stärker waren, traten die narkotischen Erscheinungen früher auf bei relativ geringer Nachwirkung und ziemlich rascher Erholung; auch war bei diesen Tieren die Atemfrequenz zu Anfang stark gesteigert bis zu 180/Minute und fiel dann im Verlaufe des

Versuchs langsam ab. — Bemerkenswert ist auch, daß bei der Prüfung der Reflexe nach der Herausnahme der Tiere aus dem Versuchsraum Haut- und Kneifreflexe wieder zuerst auftraten, zuletzt erst die Cornealreflexe. In 5 Versuchen beobachtete ich dabei besonders späte Auslösbarkeit des Cornealreflexes bei den Tieren, die starken Speichelfluß und relativ frühes Eintreten der narkotischen Symptome zeigten (Versuch 4, 7, 8, 9, 10).

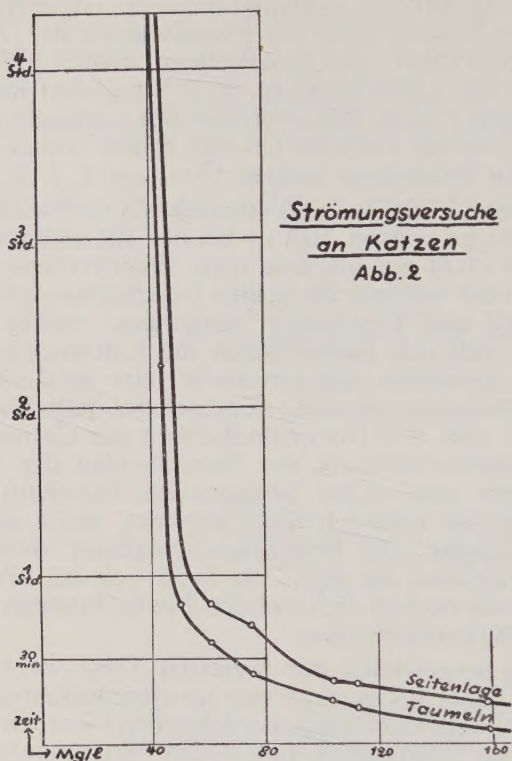
Aus diesem Verhalten und aus anderen Beobachtungen glaube ich schließen zu können, daß es bei der Einwirkung des Äthylacetats sich nicht nur um eine reine Esterwirkung handelt, sondern mehr oder weniger die beiden Esterkomponenten als solche, Äthylalkohol und Essigsäure, mitwirken. Sicher wird bereits ein kleiner Teil des Esters durch die Luftfeuchtigkeit im Versuchsraum gespalten und ein mehr oder weniger großer Teil im Tierorganismus verseift. Dies scheint individuell sehr verschieden zu sein. Die Unempfindlichkeit der Cornea dürfte wohl auf Essigsäureschädigung der Nervenenden der Hornhaut zurückzuführen sein. Eine Trübung der Hornhaut wie bei den Mäuseversuchen habe ich nicht bemerkt. Auch scheint mir die kräftige Reizung der Bronchialschleimhaut vornehmlich eine Essigsäurewirkung zu sein. Sie fand sich bei allen Sektionen. Diese Befunde decken sich mit den Beobachtungen von Böhm ¹¹⁾ bei Essigsäurevergiftungen.

Die Lungengewichte der sezierten Tiere waren fast durchweg etwas höher als normal, was im allgemeinen auf Hyperämie und etwas Ödem der Lunge zurückgeführt werden konnte. Eine Lunge wurde histologisch untersucht (Katzenversuch Nr. 7 b). Es fand sich vereinzelt herdweise etwas Ödem, einige kleine Hämorrhagien an der Peripherie und um die Bronchen herum beginnendes leichtes Infiltrat. Inwieweit diese relativ leichten Lungenschädigungen nicht Zufallsbefunde sind, läßt sich zunächst nicht überblicken.

Es sei noch erwähnt, daß bei den Tieren, die starben, niemals agonale Krämpfe auftraten, sondern daß die Atmung gegen das Ende immer mehr verlangsamt wurde, bis schließlich Atemstillstand eintrat.

Die Ergebnisse der Katzenversuche sind in derselben Weise wie bei den Mäuseversuchen in Kurven dargestellt worden, derart, daß die Abhängigkeit des zeitlichen Eintritts von Taumeln und tiefer Narkose von der Konzentration zum Ausdruck gebracht wird. Auch bei der graphischen Darstellung der Katzenversuche wurde die mittlere Zeit eingetragen. Die Kurven für Taumeln und tiefe Narkose verlaufen ähnlich wie bei den Mäuseversuchen einander ziemlich parallel. Es wird deutlich

11) Kunkel, Handbuch der Toxikologie, I. Teil, S. 485.



veranschaulicht, daß unterhalb einer gewissen Grenzkonzentration, die bei etwa $35 \text{ mg/l} = 0,96 \text{ Vol.}\%$ liegt, innerhalb 6 Stunden bei Katzen keinerlei sichtbare Einwirkung verursacht wird. In dem Konzentrationsbereich von 40 bis 50 mg/l entsprechen kleinen Änderungen in der Konzentration außerordentliche Unterschiede in dem zeitlichen Eintritt der Symptome; dies kommt durch den steilen Verlauf der Kurven sehr deutlich zum Ausdruck. Bei etwa $50 \text{ mg/l} = 1,37 \text{ Vol.}\%$ erfolgt bei beiden Kurven eine starke Richtungsänderung und sie scheinen sich asymptotisch der Abzisse zu nähern. In diesem Konzentrationsgebiet werden erst durch größere Konzentrationsunterschiede erheblich differente Zeitunterschiede erzielt. Der Typus der ganzen Kurve entspricht etwa dem der Blausäurekurve (siehe Flury¹²). Man kann sich vorstellen, daß in demselben Sinne wie bei der Blausäure bei Einatmung geringer Mengen der resorbierte Ester im Organismus rasch zerstört

12) Zeitschrift für die ges. exper. Medizin, Bd. 13, S. 12. 1921.

wird, sodaß es zu einer hinreichenden Anreicherung des Esters in den Lipoidsubstanzen des Centralnervensystems in der für die Versuche üblichen Zeit nicht kommt, also die Wirkungsschwelle nicht erreicht wird. Der Ester verhält sich also in dieser Beziehung wie ein Konzentrationsgift (Heubner).

Zusammenfassung.

Es wurde an weißen Mäusen und an Katzen die Inhalationswirkung des reinen Äthylacetats geprüft. Besonders wurde die zeitliche Abhängigkeit der ersten Narkosesymptome, Taumeln und Reflexlosigkeit von der Konzentration studiert. — Die Versuche mit weißen Mäusen wurden in einer Flasche von 21,6 Liter Inhalt einem „ruhenden“ Gasmisch ausgesetzt. Die Katzenversuche wurden mit einer Apparatur vorgenommen, bei der die Tiere sich in einem „strömenden“ Äthylacetatluftgemisch von bekannter und konstanter Zusammensetzung befanden. — Es ergab sich: Bei Mäusen Taumeln und Reflexlosigkeit innerhalb 6 Stunden von einer Konzentration von $15 \text{ mg/l} = 0,41 \text{ Vol.}\%$, bei Katzen von $35 \text{ mg/l} = 0,96 \text{ Vol.}\%$ an. Diese Konzentrationen entsprechen etwa $\frac{1}{20}$ bzw. $\frac{1}{10}$ der Konzentration bei maximaler Flüchtigkeit des Esters bei gewöhnlicher Temperatur. Alle Erscheinungen traten bei den Mäusen bei den gewählten Versuchsbedingungen etwas früher auf als bei den Katzen. — Das Ergebnis der Versuche wurde kurvenmäßig zur Darstellung gebracht.

Im ganzen ergibt sich, daß das Äthylacetat nicht so harmlos ist, wie es häufig angenommen wird. Die Untersuchungen haben daher auch für die Technik großes Interesse.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. Flury für die gütige Überlassung des Themas, sowie Herrn Dr. Wirth für die mir jederzeit freundlich gewährte Hilfe bei Ausführung meiner Versuche meinen herzlichen Dank aussprechen.

Lebenslauf.

Am 24. April 1906 wurde ich zu Skassa (Sachsen) geboren. Nach dem Besuch der Volksschule trat ich in die Realschule zu Grossenhain (Sachsen) ein, verblieb dort 5 Jahre und legte nach weiteren 4 Jahren in der Oberrealschule zu Dresden-Johannstadt im März 1925 meine Reifeprüfung ab.

Ich beabsichtigte zuerst Schiffsmaschinenbauingenieur zu werden und arbeitete deshalb $\frac{1}{2}$ Jahr an der Germaniawerft in Kiel-Gaarden als Eleve; gleichzeitig war ich an der dortigen Universität als Volkswirtschaftsstudierender eingetragen. Ab Winter-Semester 1925/26 studierte ich Medizin und zwar die ersten 3 Semester in Berlin, nach dem 4. Semester bestand ich in Würzburg das Physikum. Meine klinischen Semester verbrachte ich in München, Wien, Königsberg, trat im April 1929 in das Reichsheer ein und studierte als Sanitätsoffizieranwärter weiter in Berlin, die letzten zwei Semester in Würzburg, woselbst ich im Dezember 1930 das Staatsexamen bestand.

Hiermit versichere ich ehrenwörtlich, daß außer den angegebenen Hilfsquellen keine weitere Beihilfe stattgefunden hat.

Ewald Boeltzig.